

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metopirone 250 mg, pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Metopirone-kapseli sisältää 250 mg metyraponia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 0,71 mg natriumetyyliiparahydroksibentsoaattia ja 0,35 mg natriumpropyyliiparahydroksibentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeä kapseli.

Valkoinen tai kellertävän valkoinen, pitkänomainen, läpinäkymätön, pehmeä gelatiinikapseli, johon on punaisella musteella painettu toiselle puolelle ”HRA” ja jonka sisältö on hieman kellertävä, viskoosi tai hyytelömäinen.

Kapselin koko: pituus 18,5 mm, halkaisija 7,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diagnostinen koe ACTH:n puutteen havaitsemiseksi ja ACTH-riippuvaisen Cushingin oireyhtymän erotusdiagnostiikka.

Endogeenista Cushingin oireyhtymää sairastavien potilaiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Diagnostinen käyttö

(i) Lyhyt kerta-annos -koe – ACTH:n puutteen toteaminen

Koe voidaan tehdä avohoidossa. Kokeessa määritetään plasman 11-deoksikortisoli- ja/tai ACTH-pitoisuudet Metopironen kerta-annoksen jälkeen. Potilaalle annetaan 30 mg/kg (korkeintaan 3 g Metopironea) keskiyöllä jogurtin tai maidon kanssa, jotta pahoinvointi ja oksentelu on mahdollisimman vähäistä.

Pediatriset potilaat

Lapsille suositellaan käytettäväksi samaa annosta kuin aikuisille.

Määritykseen käytettävä verinäyte otetaan aikaisin aamulla (klo 7:30 – 8:00). Plasma jäädytetään niin pian kuin mahdollista. Verinäytteen oton jälkeen potilaalle annetaan profylaktinen 50 mg annos kortisoniasetaattia.

Tulkinta:

Normaaliarvot riippuvat menetelmästä, jota käytetään ACTH:n ja 11-deoksikortisolipitoisuuksien määrittämiseen. Normaaliin ACTH:n määrään viittaa yleensä se, että plasman ACTH kohoaa vähintään tasolle 44 pmol/l (200 ng/l) tai 11-deoksikortisoli kohoaa tasolle yli 0,2 µmol/l (70 µg/l). Potilaat, joilla epäillään lisämunuaisen kuoren vajaatoimintaa, tulee varotoimenpiteenä ottaa sairaalaan yöksi.

(ii) Usean annoksen koe – ACTH:n puutteen diagnoosi ja lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminnan erotusdiagnoosi Cushingin oireyhtymässä

Potilaan tulee olla sairaalassa. Kokeessa mitataan virtsan steroidipitoisuuksia. Ensimmäisenä päivänä määritetään perustasot koetta edeltävien 24 tunnin aikana. Toisena päivänä annetaan 500–750 mg Metopironea joka 4. tunti 24 tunnin ajan, jolloin kokonaisannos on 3,0–4,5 g. Vaikutus arvioidaan kahtena perättäisenä päivänä kahdesta 24 tunnin aikana kerätystä virtsanäytteestä. Metopironen maksimaalinen vaikutus virtsan steroideihin saavutetaan yleensä 24 tunnin kuluessa.

Pediatriset potilaat

Annostusohjeet lapsille perustuvat rajalliseen tietoon. Lapsilla annoksen tulisi olla 15 mg/kg, vähintään 250 mg joka 4. tunti, 6 annosta.

Kapselit suositellaan otettavaksi maidon kanssa tai aterian jälkeen, jotta pahoinvointi ja oksentelu on mahdollisimman vähäistä.

Tulkinta:

ACTH:n puute:

Jos aivolisäkkeen etuosa toimii normaalisti, Metopirone aiheuttaa huomattavan 17-hydroksikortikosteroidien (17-OHCS) tai 17-ketogeenisten steroidien (17-KGS) lisääntymisen virtsassa (vähintään kaksinkertaiseksi lähtötasoihin verrattuna). Vasteen puuttuminen viittaa sekundaariseen lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnanvajakseen.

Cushingin oireyhtymä:

Normaalia suurempi 17-OHCS:n tai 17-KGS:n lisääntyminen virtsassa Metopironen annon jälkeen viittaa ACTH:n ylituotantoon, mikä on johtanut lisämunuaisen kuorikerroksen hyperplasiaan (Cushingin oireyhtymä). Tämänsuuruinen lisääntyminen osoittaa, että kyseessä ei ole lisämunuaisen kuorikerroksen kortisolia itsenäisesti tuottava tuumori.

Terapeuttinen käyttö

Aikuiset

Cushingin oireyhtymän hoidossa metyraponin aloitusannos voi vaihdella välillä 250–1 000 mg/vrk, riippuen hyperkortisolismin vaikeusasteesta ja Cushingin oireyhtymän aiheuttajasta. Metyraponin aloitusannos voi olla 750 mg/vrk. Potilaille, joilla on vaikea Cushingin oireyhtymä, aloitusannokset voivat olla suurempia, enintään 1 500 mg/vrk. Pienempiä aloitusannoksia voidaan käyttää, jos kyseessä on lievä

Cushingin tauti tai lisämunuaisen adenooma tai hyperplasia. Metyraponin annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan tarpeiden ja hoidon siedettävyyden mukaan.

Tavallinen ylläpitoannos vaihtelee välillä 500 – 6 000 mg/vrk. Annos annetaan jaettuna kolmeen tai neljään osa-annokseen.

Vuorokausiannosta sovitetaan muutaman päivän kuluttua siten, että plasman/seerumin kortisolipitoisuuksien keskiarvo ja/tai virtsan 24 tunnin vapaan kortisolin pitoisuus alenevat normaalitasolle, tai kunnes saavutetaan suurin siedetty metyraponin annos. Seerumin/plasman kortisolipitoisuuden keskiarvo voidaan laskea 5-6:sta päivän aikana otetusta plasma/seeruminäytteestä tai juuri ennen aamuannosta saaduista kortisolipitoisuuksista. Plasman/seerumin kortisolitasojen ja/tai virtsan 24 tunnin vapaan kortisolin tasojen määrittäminen on tarpeen kerran viikossa, jotta tiedetään tarvitaanko annoksen sovittamista edelleen. Annoksen sovittamiseen kuluu tavallisesti 1-4 viikkoa. Kun kortisolin pitoisuudet ovat optimaalisella tasolla, seuranta voidaan harventaa (yleensä kerran kuussa tai kahden kuukauden välein).

Fysiologinen kortikosteroidikorvaushoito voidaan yhdistää metyraponin aiheuttamaan täydelliseen kortisolin erityksen estämiseen (salpaus- ja korvaushoito). Tämä tulisi aloittaa, kun seerumin tai virtsan kortisoli on normaalitasolla ja metyraponiannoksia suurennetaan, jotta saadaan aikaan täydellinen kortisolin erityksen estyminen. Jos annosta suurennetaan nopeasti tai hoidetaan syklistä Cushingin oireyhtymää sairastavia potilaita, hoitoon voidaan liittää fysiologinen kortikosteroidin korvaushoito.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat:

Lasten annostusohjeet perustuvat rajalliseen tietoon. Tapausselostuksissa ei ole käytetty erityisiä annostusohjeita hoidettaessa Cushingin oireyhtymää lapsilla. Annos täytyy sovittaa yksilöllisesti kortisolipitoisuuksien ja siedettävyyden mukaan.

Iäkkäät:

Sama annos kuin aikuisille. Tieto metyraponin käytöstä iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) on vähäistä. Kliinisen näytön perusteella ei tarvita erityisiä annostusohjeita missään käyttöaiheessa.

Antotapa

Kapselit tulee ottaa maidon kanssa tai aterian jälkeen, jotta voidaan vähentää heikentyneeseen imeytymiseen mahdollisesti johtavaa pahoinvointia ja oksentelua.

4.3 Vasta-aiheet

- Ilmeinen primaari lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diagnostinen käyttö

Metyraponin diagnostinen käyttö tulisi rajoittaa asianmukaisiin sairaaloihin.

Potilaat, joilla on alentunut lisämunuaisen erityskyky ja vakava hypopituitarismi

Lisämunuaisen kuorikerroksen kyky vastata eksogeeniseen ACTH:n tulisi osoittaa ennen Metopirone-testin tekemistä, koska Metopirone voi aiheuttaa akuutin lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan potilailla, joilla lisämunuaisen erityskyky on alentunut, sekä potilailla joilla on laaja-alainen aivolisäkkeen vajaatoiminta. Koe on suoritettava sairaalassa potilasta tarkoin seuraten, jos epäillään lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoimintaa.

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilailla on usein viivästynyt vaste Metopironelle, koska maksavaurio pidentää plasman kortisolin eliminaation puoliintumisaikaa.

Potilaat, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta tai jotka käyttävät hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakseliin vaikuttavia lääkkeitä

Kilpirauhasen vajaatoiminnassa virtsan steroidipitoisuus voi kohota Metopirone-testissä hyvin hitaasti tai ei lainkaan. Ennen Metopirone-kokeen suorittamista aivolisäkkeen tai lisämunuaisen kuorikerroksen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden käyttö tulee keskeyttää (ks. kohta 4.5). Jos lisämunuaisen kuorikerroksen tai aivolisäkkeen etuosan toiminta on heikentynyt enemmän kuin kokeen tulokset osoittavat, Metopirone voi saada aikaan ohimenevän lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan. Se voidaan korjata nopeasti antamalla kortikosteroideja asianmukaisina annoksina.

Terapeuttinen käyttö

Valvonta

Valmistetta käytetään vain alan specialistin valvonnassa, jolla on asianmukaiset mahdollisuudet seurata kliinisiä ja biokemiallisia vasteita. Metopirone-hoito aiheuttaa nopean kortisolin pitoisuuksien alenemisen ja mahdollisesti kortisolin puutteen/lisämunuaisen kuorikerroksen laman. Sen vuoksi on välttämätöntä seurata potilasta ja kertoa hänelle kortisolin puutteen oireista ja löydöksistä (esim. heikotus, väsymys, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, hyperkalemia, hyponatremia, hypoglykemia). Jos kortisolin vajuus on todettu, väliaikaisesti annettava steroidikorvaushoito (glukokortikoidikorvaushoito) ja/tai Metopirone-annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen.

Mittausmenetelmät

Plasman/seerumin ja virtsan kortisolin pitoisuuksien määrittämiseen suositellaan luotettavia määrittämenetelmiä, joilla ei ole ristireaktioita steroidien esiasteiden kanssa, kuten spesifinen immunologinen mittausmenetelmä tai nestekromatografia-massaspektrometria (LC-MS/MS), jotta tarkka metyraponin annoksen määrittäminen on mahdollista.

Potilaat, joilla on ektooppinen Cushingin oireyhtymä

Potilailla, joilla on ektooppinen Cushingin oireyhtymä, on vaara saada Metopirone-hoidon aikana opportunistisia infektioita, kuten *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia. Näillä potilailla voidaan harkita sopivaa ennaltaehkäisevää hoitoa.

Hypertensio

Pitkäaikainen Metopirone-hoito voi aiheuttaa verenpaineen kohoamista deoksikortikosteronin liiallisen erittymisen seurauksena.

Imetys

Metyraponin erittymisestä rintamaitoon ei ole riittävästi tietoa. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta tulee lopettaa Metopirone-hoidon ajaksi (ks. kohta 4.6).

Apuaineet

Apuaineina käytetyt natriumetyyliiparahydroksibentsoaatti ja natriumpropyyliiparahydroksibentsoaatti voivat aiheuttaa allergisia, mahdollisesti viivästyneitä, reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyraponin interaktiopotentiaalia ei täysin tunneta ja siksi on syytä noudattaa varovaisuutta, kun aloitetaan tai lopetetaan muiden lääkkeiden käyttö. Jos metyraponin tai muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden tehossa ja/tai turvallisuudessa havaitaan muutoksia, tulee ryhtyä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Havaitut yhteisvaikutukset

Diagnostisessa käytössä havaittuja: Epilepsialääkkeet (esim. fenytoiini, barbituraatit), masennuslääkkeet ja psykoosilääkkeet (esim. amitriptyliini, klooripromatsiini, alpratsolaami), hypotalamus-aivolisäke -akseliin vaikuttavat hormonit, kortikosteroidit, kilpirauhasen liikatoiminnan lääkkeitä ja syproheptadiini voivat vaikuttaa Metopirone-kokeen tuloksiin.

Jos näiden lääkkeiden käyttöä ei voi keskeyttää, Metopirone-kokeen tekemisen tarpeellisuus tulee arvioida uudelleen.

Mahdolliset yhteisvaikutukset

Metopirone voi lisätä parasetamolin (asetaminofeeni) toksisuutta ihmisillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja metyraponin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Metopironen käyttöä ei suositella diagnostisena testinä eikä endogeenisen Cushingin oireyhtymän hoitoon raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä, ellei käyttö ole ehdottoman tarpeellista (missä tapauksessa verenpainetta tulee seurata ja kohonnut verenpaine hoitaa asianmukaisesti).

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa metyraponin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Metopirone-hoidon ajaksi (ks. kohta 4.4).

Hedelmällisyys

Metyraponin vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisillä ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Eläimillä metyraponilla on osoitettu olevan haitallisia vaikutuksia spermatogeneesiin ja munasolujen follikkeleiden kehitykseen; asianmukaisia hedelmällisyystutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metopironella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Metopirone voi aiheuttaa huimausta ja sedaatiota, eikä potilaiden pidä ajaa tai käyttää koneita ennen kuin nämä vaikutukset ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuutta koskevat tiedot on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista ja julkaistusta kirjallisuudesta. Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmittäin ja käyttäen MedDRAn suositeltuja termejä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Yleisyys	Elinjärjestelmä / Suositeltu termi
Veri ja imukudos	
Tuntematon:	Leukopenia, anemia, trombosytopenia
Umpieritys	
Harvinainen:	Lisämunuaisten vajaatoiminta
Hermosto	
Yleinen:	Huimaus, sedaatio, päänsärky
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypotensio
Tuntematon:	Kohonnut verenpaine
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu
Harvinainen:	Mahakivut
Iho ja ihonalainen kudος	
Harvinainen:	Hirsutismi, allerginen ihottuma
Tuntematon:	Alopesia

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset: Akuutin Metopirone-myrkytyksen klinisiä oireita ovat ruoansulatuselimistön oireet ja akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta.

Laboratoriolöydökset: hyponatremia, hypokloremia ja hyperkalemia. Insuliinilla tai oraalilla diabeteslääkkeillä hoidettujen potilaiden akuutit myrkytysoireet ja -löydökset voivat olla tavallista vaikeampia tai poikkeavia.

Hoito: Spesifistä antidootia ei ole. Välitön hoito on välttämätöntä metyraponiyliannostuksen hoidossa; potilaat on lähetettävä kiireellisesti sairaalaan saamaan välitöntä hoitoa. Aktiivihiihoitoa voidaan harkita, jos yliannostuksen ottamisesta on alle 1 tunti. Yleisten toimenpiteiden lisäksi tulisi antaa välittömästi suuri annos hydrokortisonia yhdessä laskimoon annetun suolaliuoksen ja glukoosin kanssa. Tämä tulee toistaa tarvittaessa potilaan kliinisen tilan mukaan. Muutaman päivän ajan tulee seurata verenpainetta ja elektrolyyttitasapainoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset aineet, aivolisäkkeen toimintakokeet, ATC-koodi: V04CD01

Metopirone vaikuttaa estämällä lisämunuaisen kortikosteroidien synteesiä. Se vähentää kortisolin ja kortikosteronin tuotantoa estämällä 11β -hydroksylaatiota lisämunuaisen kuorikerroksessa. Kortisolin voimakkaan estävän palautemekanismin poistaminen saa aikaan kortikotropiinin (ACTH) tuotannon lisääntymisen aivolisäkkeessä. Jatkuva kortisolin ja kortikosteronin tuotantoon osallistuvien entsyymien esto saa aikaan niiden välittömien esiasteiden, 11-deoksikortisolin ja deoksikortikosteronin, lisämunuaiserityksen huomattavan lisääntymisen. 11-deoksikortisoli ja deoksikortikosteroni ovat heikkoja ACTH:n vapautumisen estäjiä ja niiden steroidien pitoisuudet kohoavat vastaavasti plasmassa ja niiden metaboliittien pitoisuudet virtsassa. Kyseiset metaboliitit voidaan määrittää helposti mittaamalla virtsan 17-hydroksikortikosteroidit (17-OHCS) tai 17-ketogeeniset steroidit (17-KGS). Metopironea käytetään diagnostisena kokeena näiden vaikutusten takia, jolloin plasman 11-deoksikortisoli ja virtsan 17-OHCS mitataan aivolisäkkeen ACTH-vasteen osoittamiseksi. Metopirone voi lisäksi estää aldosteronin tuotantoa, mikä johtaa lievään natriureesiin.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu metyraponi imeytyy nopeasti ja eliminoituu nopeasti plasmasta.

Imeytyminen: Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tavallisesti tunnin kuluttua oraalisesta annosta.

Jakautuminen: 750 mg:n annoksen jälkeen huippupitoisuuden keskiarvo plasmassa on 3,7 µg/ml, mikä alenee pitoisuuteen 0,5 µg/ml 4 tuntia annon jälkeen.

Biotransformaatio: Metyrapoli, metyraponin pelkistynyt muoto, on pääasiallinen aktiivinen metaboliitti. Kahdeksan tuntia suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen metyraponin suhde metyrapoliin plasmassa on 1: 1,5. Metyrapoli eliminoituu plasmasta noin kaksi kertaa hitaammin kuin metyraponi.

Eliminaatio: Suun kautta otetun metyraponin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. 72 tuntia ensimmäisen päivittäisen 4,5 g Metopirone-annoksen (750 mg joka 4. tunti) jälkeen 5,3 % kokonaisannoksesta oli erittynyt virtsaan metyraponina (9,2 % vapaana ja 90,8 % konjugoituneena glukuronihappoon), ja 38,5 % metyrapolina, pääasiallisena aktiivisena metaboliittina (8,1 % vapaana ja 91,9 % konjugoituneena glukuronihappoon).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metopironen (metyraponi) tavanomaisten kerta-annosten ja toistuvien annosten toksisuustutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Metyraponi ei ollut mutageeninen tai genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo*-koejärjestelyissä. Metopironella ei ole tehty teratogeenisuuden ja postnataalisen kehityksen arviointiin riittäviä lisääntymistutkimuksia eläimillä. Metyraponi estää testosteronin tuotantoa jyrsijöiden, koirien ja kädellisten uroksilla, ja vaikuttaa rotan munasarjojen granuloosa- ja teekasolujen steroidogeneesiin. Näitä muutoksia ei nähty eläimillä, joille annettiin sekä metyraponia että kortikosteronia, ja niiden arvioitiin sen vuoksi johtuvan metyraponin kortikosteronin synteesiä estävästä vaikutuksesta. Uroskoirille 40 vrk ja langureille 30 vrk annettu metyraponi aiheutti huomattavaa spermatogonisolujen, spermatoosyyttien ja siittiöiden katoa. Nuorilla hiirillä (30 vrk ikäisiä), joita oli hoidettu metyraponilla 21 vrk, havaittiin alikehittynyt kohtu ja surkastuneita tertiäarisiiä follikkeleita munasarjoissa. Näiden löydösten merkitys Cushingin oireyhtymää sairastaville potilaille ei

ole toistaiseksi selvä. Kaniinitutkimuksessa metyraponin on osoitettu läpäisevän istukan. Tällä hetkellä ei ole saatavilla prekliinisiä Metopironen karsinogeenista potentiaalia selvittäviä tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyylivanilliini
LiivateGlyseroli
Makrogoli 400
Makrogoli 4000
P-metoksiasetofenoni
Natriumetyyliparahydroksibentsoaatti (E215)
Natriumpropyyli parahydroksibentsoaatti (E217)
Titaanidioksidi (E171)
Puhdistettu vesi

Painomuste (punainen):

Karmiini (E120)
Alumiinikloridiheksahydraatti
Natriumhydroksidi
Hypromelloosi
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Avaamisen jälkeen: 2 kuukautta

6.4 Säilytys

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

HDPE-purkki, jossa on turvasinetillinen kierrekorkki.
Pakkaus koko: 50 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31918

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.05.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.04.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.03.2020